

99143

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99143

REQUERENTE: SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A., suíça, com
sede em Vevey, Suíça.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA EMBALADA SOB A FORMA DE GEL NUMA
EMBALAGEM DISTRIBUIDORA"

INVENTORES: Pierre Tachon, residente na Suíça, Beatrice
Vagneur, residente na França e Jean-Louis
Viret, residente na Suíça.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Suíça, em 4 de Outubro de 1990, sob o N.º. 90118920.9.



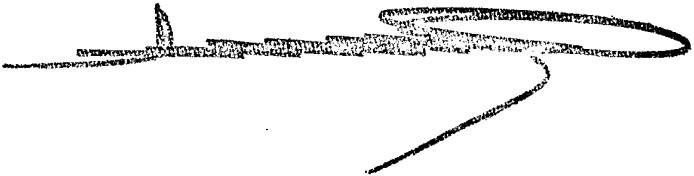
Descrição referente à patente de invenção de SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A., suíça, industrial e comercial, com sede em Vevey, Suíça, (inventores: Pierre Tachon, residente na Suíça, Beatrice Vagneur, residente na França e Jean-Louis Viret, residente na Suíça), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA SOB A FORMA DE GEL NUMA EMBALAGEM DISTRIBUIDORA"

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica contida numa embalagem, na qual o princípio activo se apresenta num excipiente sob a forma de gel. Desde há vários séculos, os medicamentos têm sido correntemente administrados por via oral sob a forma de xarope em frascos ou sob a forma de comprimidos ou cápsulas.

Trata-se de apresentação fáceis de absorver e que permitem conservar as substâncias activas. No entanto, a apresentação sob a forma de xarope apresenta um certo número de inconvenientes, por exemplo:


- a forte adição de açúcar pode ser prejudicial, por exemplo, no caso dos diabéticos.
- a dose terapêutica não é directamente acessível necessitando da utilização de uma medida, por exemplo, uma colher, o que faz com que a dose

- 
- administrada não seja exacta,
- o modo de apresentação não é bem adequado para administração de uma dose terapêutica aos recém-nascidos e às crianças de tenra idade que podem desviar a boca da colher e verter o xarope.
 - também é possível que as crianças ingiram de uma só vez a totalidade do frasco existindo o risco de intoxicação em tal caso.

Por outro lado, as apresentações sob a forma de comprimidos ou de cápsulas não são adaptadas para alguns pacientes, por exemplo, crianças de tenra idade ou geriatrias que tenham problemas de deglutição.

O pedido de patente europeia EP-A-0 379 147 refere-se a um gel extrudível como suporte do princípio activo que pode ser distribuído numa embalagem dotada de uma bomba doseadora. O gel em questão contém o princípio activo em solução e incorpora um agente gelificante à base de um extracto de algas, por exemplo, um carragenato. O facto de o princípio activo dever estar em solução impõe uma concentração fraca, de tal modo que a administração de uma dose terapêutica quotidiana necessita, em conformidade com o exemplo dado, entre 12 e 60 pressões sobre a bomba repartidas por 3 ou 4 aplicações, consumindo o volume do produto de uma embalagem inteira, o que constitui um enorme inconveniente. Este efeito não pode ser corrigido por um simples aumento da concentração do princípio activo porque esse facto é inconveniente para a estabilidade do gel, tornando-se a massa viscosa e não gelificada e o princípio activo não solubilizado, para além dos inconvenientes de aceitação organolépticos.

O objectivo da presente invenção consiste em proporcionar uma apresentação sob a forma de gel em distribuidor com elemento doseador dos princípios activos habitualmente sob a forma de xarope, comprimidos ou cápsulas e que não apresente os inconvenientes do gel doseável conhecido. Pretende-se proporcionar também condições de comodidade, higiene e segurança de utilização, especialmente no caso dos



recém-nascidos, das crianças de tenra idade e das crianças em idade infantil e ainda para todas as pessoas que possuam problemas de deglutição. Além disso, de acordo com um objectivo particular, pretende-se que a administração possa também ser feita aos diabéticos. A estes objectivos acrescenta-se a facilidade de fornecer uma dose quotidiana de fraco volume exercendo pressão sobre o doseador uma ou duas vezes, o que implica em alguns casos uma concentração elevada do princípio activo em suspensões no gel o qual apesar disso deve apresentar as propriedades de estabilidade reológica e de aceitação organoléptica compatíveis com o modo de distribuição.

A requerente descobriu uma apresentação cómoda, higiênica e segura dos princípios activos habitualmente administrados sob a forma de xarope e que satisfaz os objectivos anteriormente enunciados.

Deste modo, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção caracteriza-se pelo facto de o princípio activo ser repartido de modo homogêneo num gel hidrodispersível pseudoplástico que não escorre no momento da sua distribuição e que é organolepticamente aceitável, pelo facto de o gel estar contido numa embalagem distribuidora de volume inferior a uma capacidade compreendida entre 20 e 150 ml, dotado de uma câmara de dosagem de volume que não excede 5 ml e de uma bomba doseadora adaptada para distribuir uma dose terapêutica exercendo pressão uma ou duas vezes por cada aplicação terapêutica, sendo o conteúdo do distribuidor adequado pelo menos 5 dias de tratamento.

De acordo com a presente invenção, qualquer princípio activo vulgarmente administrado por via oral sob a forma de xarope, comprimido ou cápsula, pode ser apresentado num gel em distribuidor.

A título de exemplo, é possível utilizar os princípios activos e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis conforme a listagem e as doses adiante indicadas.


Os nome utilizados para a denomina-

ção dos princípios activos são as denominações internacionais comuns.

As doses encontram-se expressas em mg por aplicação terapêutica. Uma aplicação, conforme o caso, corresponde a uma pressão sobre o distribuidor, ou seja, 2 ml, e por vezes a duas pressões, ou seja, 4 ml.

A aplicação terapêutica pode ser repetida 2 a 5 vezes por dia consoante a prescrição e o tipo de tratamento.

- Anti-ácidos por via oral, a título de de gastro-intestinais ou antiulcerosos:
Fosfatos de alumínio ou de magnésio 500-600 mg/4 ml
Hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio 400 mg/ 400 mg/4 ml
Sucralfato 500-1000 mg/4 ml
- Anti-diarréicos:
Polióis insolúveis de Caroube 500 mg/2 ml
- Anti-histamínicos anti Hi:
Carbinoxamina 2 mg/2 ml
Acrivastina 1-10 mg/2 ml
Tripolidina 1-100 mg/2 ml
- Anti-náuseas:
Dimenidrinato 10-150 mg/2 ml
- Anti-tússicos:
Cloperastina 4-10 mg/2 ml
Codeína 10-30 mg/2 ml
Dextrometorfano 5-30 mg/2-4 ml
- Anti-inflamatórios:
Ibuprofeno 100-600 mg/4 ml
Flurbiprofeno 25-300 mg/2-4 ml
Diclofenac 10-150 mg/2-4 ml
- Anti-álgicos/anti-piréticos:

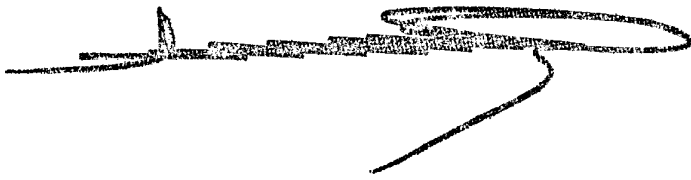


Dextropropoxifeno	30-70 mg/2 ml
Paracetamol	125-500 mg/2-4 ml
Aspirina (sal)	50-500 mg/2-4 ml
- Mucomodificadores brônquicos:	
Acetilcisteina (estabilizada)	100-600 mg/4 ml
Carbocisteina	100-750 mg/2-4 ml
Guaifenesina	50-200 mg/2-4 ml
Ambroxol	3-30 mg/2-4 ml
- Anti-espasmódicos:	
Floroglucinol	50-150 mg/2-4 ml
- Analépticos respiratórios/ anti-asmáticos:	
Teofilina	50-200 mg/2-4 ml
- Alfa-simpatomiméticos sistêmicos:	
Pseudoefedrina	25-120 mg/2-4 ml
- Vitaminas e/ou oligoelemen- tos sob a forma de complexo vitaminado	50-350 mg/2-4 ml
- Laxativos:	
Docusato	20-200 mg/2-4 ml
Bisacodilo	5-30 mg/2 ml

Como é evidente é possível utilizar associações dos princípios activos compatíveis. Apresenta-se seguidamente uma listagem a título ilustrativo.


- Alfa-simpatomiméticos e anti-histamínicos anti H1:	
Pseudoefedrina e	25-120 mg/
Triprolidina	1-100 mg/2-4 ml
- Anti-histamínicos e anti-tússicos opiáceos:	
Pseudoefedrina e	25-120 mg/
Dextrometorfano	5-30 mg/2-4 ml

- ~~CONFIDENTIAL~~
- Alfa-simpatomiméticos e mucomodificadores brônquicos:
Pseudoefedrina e 25-120 mg/
Guaifenesina 50-250 mg/2-4 ml
 - Alfa-simpatomiméticos, anti-tússicos e anti-histamínicos:
Pseudoefedrina, 25-120 mg/
Dextrometorfano e 5-30 mg/
Triprolidina 1-100 mg/2-4 ml
 - Alfa-simpatomiméticos, mucomodificadores e anti-histamínicos:
Pseudoefedrina, 25-120 mg/
Guaifenesina e 50-200 mg/
Triprolidina 1-100 mg/2-4 ml
 - Alfa-simpatomiméticos, anti-histamínicos e anti-tússicos:
Pseudoefedrina, 25-120 mg/
Triprolidina e 1-100 mg/
Fosfato de codeína 3-50 mg/2-4 ml
 - Anti-histamínicos e anti-tússicos opiáceos:
Triprolidina e 1-100 mg/
Dextrometorfano 5-30 mg/2-4 ml
 - Anti-histamínicos e analgésicos/anti-piréticos:
Triprolidina e 1-100 mg/
Paracetamol 125-250 mg/2-4 ml
Triprolidina e 1-100 mg/
Ibuprofeno 125-250 mg/2-4 ml
 - Alfa-simpatomiméticos e analgésicos/anti-piréticos:
Pseudoefedrina e 10-120 mg/
Paracetamol 125-250 mg/2-4 ml
Pseudoefedrina e 10-120 mg/



	Ibuprofeno	125-250 mg/2-4 ml
-	Anti-histamínicos e alfa-simpatomiméticos:	
	Acrivastina e	1-10 mg/
	Pseudoefedrina	10-120 mg/2-4 ml
-	Anti-histamínicos, alfa-simpatomiméticos e antialgícos/anti-piréticos:	
	Acrivastina e	1-10 mg/
	Pseudoefedrina e	10-120 mg/
	Paracetamol	125-250 mg/2-4 ml
-	Anti-histamínicos, alfa-simpatomiméticos e anti-tússicos opiáceos:	
	Acrivastina,	1-10 mg/
	Pseudoefedrina e	10-120 mg/
	Dextrometorfano	5-30 mg/2-4 ml
-	Anti-histamínicos, alfa-simpatomiméticos e mucomodificadores:	
	Acrivastina,	1-10 mg/
	Pseudoefedrina e	10-120 mg/
	Guaifenesina	50-150 mg/2-4 ml
-	Anti-histamínicos, alfa-simpatomiméticos e anti-inflamatórios (derivados aril-carboxílicos):	
	Acrivastina,	1-10 mg/
	Pseudoefedrina e	10-120 mg/
	Ibuprofeno	50-600 mg/2-4 ml

Uma embalagem distribuidora adequada possui uma câmara de dosagem e uma bomba doseadora que permitem distribuir por pressão sobre uma cabeça de accionamento da bomba um volume exacto de medicamento pré-determinado pela câmara de dosagem. Este tipo de distribuidor é correntemente




utilizado em coméstica para aplicar, por exemplo, cremes. Podem ser constituídos, por exemplo, por um corpo cilíndrico cheio de produto, feito de uma substância plástica, em alumínio ou em vidro, fechado no fundo por um êmbolo e munido de uma cabeça de uma bomba doseadora e que, accionado por pressão sobre a cabeça, aspira uma dose de produto fazendo-o depois sair por um bico formado nessa cabeça.

Como variante, o corpo pode possuir uma membrana flexível em forma de dedo contendo o produto e um gás propulsor que exerce uma pressão sobre a membrana de modo a fazer sair uma dose de produto pelo bico sempre que uma pressão sobre a cabeça abre uma válvula de admissão do produto.

Uma embalagem distribuidora pode conter entre 20 e 150 ml de preferência entre 20 e 100 ml de gel.

De preferência, a câmara de dosagem possui um volume útil de cerca de 2 ml, correspondente à dose unitária a distribuir.

O excipiente encontra-se sob a forma de um gel hidrodispersível pseudoplástico e mais ou menos tixotrópico. A pseudoplasticidade pretendida corresponde a uma resistência do gel que é plástico até a um certo limiar da tensão de corte mas quebra-se para além desse limiar. A tixotropia é a propriedade que possui um gel que lhe permite tornar-se menos viscoso quando submetido a uma tensão de corte constante (uma fricção constante no elemento doseador no momento da distribuição), retomando a sua estrutura inicial após supressão da tensão de corte decorrido um tempo de repouso suficiente. A consistência do gel deve ser tal que seja bombeável, seja suficientemente deformável para encher exactamente o volume da câmara de dosagem mas não e tal que lhe permite ser evacuado da câmara e rompido para formar uma dose extrudível sem escorrimento no momento da distribuição. Além disso, esta propriedade de pseudoplasticidade permite-lhe poder ser



depositado sobre um suporte, por exemplo uma colher e aderir suficientemente a ela de modo a não cair mesmo que se volte a colher. Por outro lado, sendo hidrodispersível, não adere às mucosas sem contudo ser desestruturado na boca de modo a facilitar a deglutição.

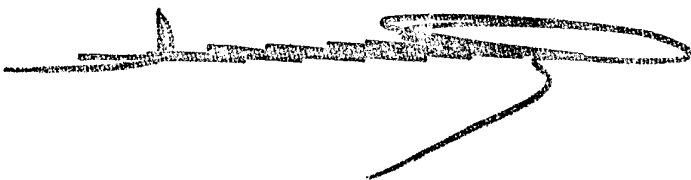
O gel constitui uma matriz que deve ser tão inerte quando possível em relação ao princípio activo e à sua biodisponibilidade. As propriedades reológicas definidas anteriormente podem ser obtidas por meio de agentes gelificantes, no caso presente em combinação com modificadores de reologia adequados que conferem estas propriedades à matriz mantendo-as no decorrer do tempo. Esses agente gelificantes podem ser de origem natural, por exemplo, as gomas de xantano ou de dextrano obtidas por fermentação, de origem vegetal, por exemplo, as celuloses e seus derivados, os amidos e as destri-
nas, ou de origem sintética, por exemplo, os carbomeros, as acril-amidas, as acril-amidinas, os poliglicóis, os esterres de polióis e de ácidos gordos.

Em alguns casos pode ser eventualmente útil modificar a reologia de alguns desses agente gelificantes, por exemplo, de modo a modificar a tixotropia da matriz em particular para a reforçar, por exemplo, por adição de alumino-silicato de magnésio a uma celulose.

Faz-se observar que a pseudoplasticidade da matriz deve ser adaptada à concepção do distribuidor, em particular ao tipo do seu elemento doseador, por exemplo, uma bomba de êmbolo ou de fole.

O agente gelificante representa entre 0,2 e 5% em peso da composição.


De acordo com a necessidade terapêutica, o princípio activo pode estar presente na matriz de gel sob a forma de uma solução homogênea, por exemplo, sempre que for muito hidrossolúvel ou no caso de a dose terapêutica ser fraca ou sob a forma de dispersão. Em alguns casos, o princípio activo deve ser submetido a deversas operações pré-



vias anteriores à sua dispersão na matriz de gel, destinadas a poder aumentar a sua concentração ou a mascarar o seu gosto, por exemplo, no caso de ser amargo. É possível preparar uma solução num solvente que seja inerte em relação aos constituintes da matriz de gel, fazer depois uma emulsão, por exemplo, por dissolução num lípido, preparando posteriormente uma emulsão de tipo óleo-em-água, ou seja, fazendo uma dispersão das gotas de óleo no gel. É possível fazer a dispersão sob a forma de microcristais. É possível fazer a sua encapsulação num sistema aberto, newtoniano, por exemplo, uma micro-esponja, como por exemplo um absorvato sólido poroso micronizado à base de trissilicato de alumínio, ou browniano, por exemplo, a beta-ciclodextrina, ou num sistema fechado, newtoniano, matricial, por exemplo, utilizando microsferas ou de tipo vesicular, por exemplo, microcápsulas ou num sistema fechado browniano, matricial, por exemplo, utilizando nanocápsulas ou de tipo vesicular, por exemplo, utilizando nanocápsulas de síntese ou lipossomas. Também é possível envolvê-lo por um invólucro protector, por exemplo, por coacervação, coprecipitação ou polimerização interfacial. Estas técnicas podem ser implementadas em leito de ar fluidificado, por secagem, por pulverização ou por evaporação dos solventes não miscíveis em emulsão.

A composição também pode conter agentes edulcorantes, conservantes, solubilizadores, aromatizantes e corantes. No caso de o princípio activo ser amargo, esse sabor amargo pode ser mascarado por adição de agentes edulcorantes com a condição de o agente adulcorante em questão não modificar acentuadamente as propriedades reológicas da matriz de gel.

Como agente edulcorante é possível utilizar, por exemplo, a glicose ou os seus polímeros, de preferência a sacarose, esta última com uma concentração variável entre 20 e 30% em peso da composição, em quantidades suficiente, superior a 20% para mascarar pelo menos parcialmente o sabor amargo. Para valores de concentração superiores a



30% a sacarose conferiria propriedades de escorrimento ao gel que perderia a sua pseudoplasticidade. É possível utilizar outros agentes edulcorantes reforçadores do poder edulcorante da sacarose, por exemplo, o ciclamato de sódio e/ou de preferência o glicirrizinato de amônio para valores de concentração compreendidos entre 0,01 e 0,6% em peso de composição.


De acordo com um modo de realização particular da composição farmacêutica que permite administração dos princípios activos aos diabéticos, o agente edulcorante pode ser, por exemplo, o aspartamo para valores de concentração compreendidos entre 0,03 e 0,6% em peso da composição. É possível adicionar à composição um agente solubilizador do princípio activo, por exemplo, o glicerol.

A presente invenção diz respeito também a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica embalada, caracterizado pelo facto de se dissolver ou se dispersar o princípio activo em meio aquoso, por se misturar a solução ou a dispersão com agentes edulcorantes, conservantes e aromatizantes, e por se adicionar depois um agente gelificante à mistura obtida, sob agitação, e por se condicionar o gel xaroposo assim formado numa embalagem distribuidora dotada de uma câmara de dosagem e de uma bomba doseadora.

De acordo com um modo de realização particular do processo de acordo com a presente invenção, incorpora-se o princípio activo num sistema capsular com o objectivo de modificar as características organolépticas da composição antes da sua dissolução ou dispersão em meio aquoso.

De preferência o produto apresenta-se isento de ar o que é possível conseguir, por exemplo, misturando os ingredientes no vácuo. A ausência de ar permite produzir um gel de densidade controlada e melhorar a conservação da composição devido ao facto de conter uma quantidade mínima de oxigénio.

Os exemplos adiante descritos ilus-



tram a presente invenção. Nesses exemplos, as partes e porcentagens são ponderais salvo especificação em contrário.

Exemplo 1

A uma quantidade de 84,09 kg de água destilada e à temperatura de 60°C adicionou-se agitando rapidamente uma quantidade de 0,2 kg de bromidrato de dextrometorfano, e depois adicionou-se uma quantidade de 1,6 kg de beta-ciclodextrina. Após o arrefecimento para a temperatura de 20°C adicionou-se sucessivamente à solução uma quantidade de 10 kg de glicerol e depois 0,15 kg de aspartamo, uma quantidade de 0,2 kg de benzoato de sódio, uma quantidade de 0,15 kg de ácido cítrico até se obter um valor de pH compreendido entre 4 e 4,5, uma quantidade de 0,2 kg de aroma de banana e 0,01 kg de corante vermelho, sob agitação permanente tendo o cuidado de dissolver cada componente antes de se adicionar o seguinte. As operações de mistura foram efectuadas num reactor previamente submetido a vácuo. Depois adicionou-se aos xarope obtido, sob agitação lenta, uma quantidade de 2,5 kg de goma de xantano sob a forma de um granulado. O gel xaroposo obtido foi depois condicionado em embalagens distribuidoras cilíndricas de bomba doseadora (vario Dispenser^R) feitas de uma substância plástica com a capacidade de 75 ml e que se apresentam com a cabeça para baixo e que se fecham com um êmbolo que serve de fundo depois de se ter desgaseificado o cilindro cheio.

Exercendo pressão sob a cabeça de distribuição verte-se uma dose exacta de 2 ml de gel xaroposo numa colher que é possível voltar sem que o produto caia.

Exemplos 2-9

Procedeu-se em conformidade com o Exemplo 1 para fabricar geles xaroposos cuja composição se encontra indicada no Quadro I adiante representado.

Apenas em alguns casos o princípio activo é adsorvido na beta-ciclodextrina (Exemplos 3,5,6 e 7).



No exemplo 9, o princípio activo fica em contacto com o trissilicato de magnésio que constitui o adsorbato sólido poroso micronizado.

1...1

QUADRO I

Exemplo	2	3	4	5	6	7	8	9
Bromidrato de dextrometorfano	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,2	2
Beta-ciclodextrina	--	--	1,6	1,6	1,6	3,6	--	--
Adsorbato sólido micronizado	--	--	--	--	--	--	--	18
Sacarose	30	30	--	--	--	--	30	--
Glicerol	--	--	10	10	10	--	--	--
Monoamônio glicirrizinato	0,1	0,1	--	--	--	--	0,1	--
Aspartamo	--	--	0,15	0,15	0,15	0,15	--	0,2
Benzoato de sódio	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2
Parabenzoato de metilo	0,02	0,02	--	--	--	0,02	0,02	--
Ácido cítrico	--	--	0,15	0,15	0,15	--	--	0,15
Aroma	0,02	0,02	0,2	0,2	0,2/ba-	0,04	0,02	0,2
choco-	late	moran-	alper-	moran-	nana-	moran-	moran-	moran-
go	go	che	go	go	menta	go	go	go
Corante	--	--	--	--	0,03	0,02	--	0,03
Goma de xantano	2	2,2	2,5	2,5	2,5	2,5	1,9	1,5
Hidroxiipropilmetilcelulose	--	--	--	--	--	--	0,1	--
Água	67,36	67,14	85,1	85,1	84,97	92,97	67,36	77,72



Todos os geles xaroposos anteriores podem ser vertidos numa colher numa dose exacta sem que o produto escorra ou caia, mesmo invertendo a posição da colher.

Exemplo 10-12

Procedeu-se ao fabrico de geles xaroposos tal como no Exemplo 1 utilizando como agente gelificante a hidroxietilcelulose em combinação com um silicato que constitui o modificador de tixotropia e incorporando o paracetamol que constitui o princípio activo.


A composição dos geles xaroposos encontra-se indicada no Quadro II adiante representado.

QUADRO II

Exemplo	10	11	12
%			
Paracetamol	3	6	12,5 *
Hidroxietilcelulose	2	2	2
Silicato de magnésio e de alumínio	1	1	1
Glicerol	15	15	15
Sorbitol	15	15	15
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15
Sacarinato de sódio	0,1	0,1	0,1
Glicerrizinato de monoamónio	0,03	0,03	0,03
Ciclamato de sódio ou de cálcio	0,03	0,03	0,03
Aroma de alperche	0,35	0,35	0,35
Corante	q.s.	q.s.	q.s.
Água	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.

Legenda:

* = No Exemplo 12, o paracetamol encontra-se sob a forma de pó envolvido por um invólucro protector em leito fluidificado, sendo a percentagem indicada rela-



tiva ao princípio activo.

q.s. = quantidade desejada

q.s.p. = complemento até 100.

Os geles xaroposos anteriores possuem um aspecto, uma estabilidade e um sabor bastante aceitáveis. Por outro lado, podem ser doseados exactamente e distribuídos sem derramento.


Exemplo 13-20

Nestes exemplos procedeu-se à preparação de geles xaroposos de dextrometorfano tal como no Exemplo 1, utilizando contudo os diferentes agentes gelificantes mencionados, nas proporções indicadas no Quadro III adiante representado.

1...1

QUADRO III

Exemplo	13	14	15	16	17	18	19	20
Dextrometorfano.HBr	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78
Beta-ciclodextrina	12	12	12	12	12	12	12	12
Carboximetilcelulose	--	--	--	--	--	--	2	1
Hidroximetilcelulose	--	1	--	--	--	--	--	--
Hidroxi propilcelulose 1	2	--	2	--	--	--	--	--
Hidroxi propilcelulose 2	--	--	--	2,5	--	--	--	--
Hidroxi propilmetilcelulose 3	--	--	--	--	--	2,5	--	--
Hidroxi propilmetilcelulose 4	--	--	--	--	2,5	--	--	--
Silicato de magnésio e de alumínio	1	1	1	1	1	1	1	1
Glicerol	15	15	15	15	15	15	15	15
Sorbitol	15	15	--	--	--	--	--	--
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Sacarinato de sódio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glicirrizinato de monoamônio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Ciclamato de sódio ou de cálcio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Aroma de alperche	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Corante	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.
Água	q.s.p	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.



Legenda.

1 = Klucel HF (R); 2= Klucel MF (R); 3 = Methocel K100M Prem. (R); 4 = Methocel 4M (R)

Os geles xaroposos possuem um aspecto, uma estabilidade e um sabor bastante aceitáveis. Por outro lado, podem ser doseados exactamente e distribuídos sem derramento.

Exemplo 21-27

Procedeu-se à preparação de geles xaroposos tal como no Exemplo 1, utilizando contudo diferentes princípios activos e diferentes agentes gelificantes nas proporções indicadas no Quadro IV adiante representado.

.....


QUADRO IV

Exemplo	21	22	23	24	25	26	27
Paracetamol	12,5*	--	--	12,5*	--	3	2,72
Ibuprofeno	--	10*	--	--	--	--	--
Fenilefrina HCL	--	--	0,5	--	--	--	--
Clorofenamina "Maleas"	--	--	0,2	--	--	--	--
Pseudoefedrina.HCl	--	--	--	--	--	--	0,54
Tripolidina.HCl	--	--	--	--	--	--	0,03
Dextrometorfano.HBr	--	--	--	--	0,78	--	--
Beta-ciclodextrina	--	--	--	--	12	--	--
Hidroxietylcelulose	1,5	1,5	--	--	--	--	--
Goma de xantano	--	--	2,5	--	--	2,2	2,2
Carbomero 934P	--	--	--	1	1	--	--
Glicerol	15	15	15	15	15	10	15
Propilenoglicol	--	10	--	--	--	--	8,65
Sorbitol	15	--	--	15	15	15	15
Etanol a 95°	--	--	--	--	--	--	8
Benzoato de sódio	0,2	0,2	0,2	--	--	--	--
Metilparabano	--	--	--	0,15	0,15	0,1	0,1
Propilparabeno	--	--	--	--	--	0,02	--
Sacarinato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2

.....

QUADRO IV (continuação)

Exemplo	21	22	23	24	25	26	27
%							
Glicirrizinato de mono- amônio	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08	--	--
Ciclamato de sódio ou de cálcio	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	--	--
Aroma de alperche	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	--
Aroma de framboesa	--	--	--	--	--	0,3	--
Aroma de banana-baunilha	--	--	--	--	--	--	0,2
Corante	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Água	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.



Legenda:

* = o paracetamol (Exemplos 21 e 24) e o ibuprofeno (Exemplo 22) encontram-se sob a forma de pó envolvido por um invólucro protector em leito fluidificado, sendo a percentagem indicada relativa ao princípio activo.

Os geles xaroposos anteriores possuem um aspecto, uma estabilidade e um sector bastante acetáveis. Podem ser doseadas exactamente e distribuidos sem derramamento.

Exemplo 28-41

Procedeu-se à preparação de geles xaroposos em conformidade com o Exemplo 1 utilizando os princípios activos e os agentes gelificantes nas proporções indicadas no Quadro V adiante representado.

1

QUADRO V

Exemplo	28	29	30	31	32	33	34
Paracetamol	--	--	--	3,12*	3,12*	12,5*	6,25*
Ibuprofeno	--	6,66*	--	--	--	--	--
Carbonato de di-hidroxi- -alumínio	8,75	--	--	--	--	--	--
Aminoacetato	3,75	--	--	--	--	--	--
Pseudoefedrina.HCl	--	--	0,75	0,63	0,63	--	0,75
Triprolidina.HCl	--	--	0,03	0,03	0,03	--	--
polivitaminado misto	--	--	--	--	--	--	--
Guaifenisina	--	--	--	--	--	--	--
Acrivastina	--	--	--	--	--	--	0,08
Carbocisteína	--	--	--	--	--	--	--
Dextrometorfano.HBr	--	--	0,37	--	--	--	--
Beta-ciclodextrina	--	--	5,2	--	--	--	--
Goma de Xantano	2,3	2,3	2,5	--	--	--	2,3
Carbomero 934P	--	--	--	1,7	--	--	--
Metilcelulose	--	--	--	--	2,74	--	--
Hidroxipropilo-metilcelu- lose	--	--	--	--	--	2,48	--
Glicerol	15	15	10	--	--	--	15

1
2
1

QUADRO V (continuação)

Exemplo	28	29	30	31	32	33	34
%							
Propilenoglicol	--	6,66	--	--	--	--	--
Hidróxido de sódio	--	--	--	0,79	--	--	--
Benzoato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Sacarinato de sódio	0,2	0,2	0,15	0,2	0,2	0,2	0,2
Glicirrizinato de mono- amônio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Ciclamato de sódio ou de cálcio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Aroma de alperche	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Corante	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Água	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.

1 . . .

QUADRO V (continuação)

Exemplo	35	36	37	38	39	40	41
%							
Paracetamol	--	--	--	--	--	--	--
Ibuprofeno	--	--	--	5*	5*	5*	--
Carbonato de di-hidroxi- -alumínio	--	--	--	--	--	--	--
Aminoacetato	--	--	--	--	--	--	--
Pseudoefedrina.HCl	0,75	0,75	--	0,75	--	--	--
Triplidina.HCl	--	--	0,03	--	--	--	--
polivitaminado misto	--	--	--	--	--	--	3,5
Guaifenesina	--	5	--	--	--	--	--
Acrivastina	0,08	0,08	--	--	--	--	--
Carbocisteína	--	--	--	--	--	19	--
Dextrometorfano.HBr	0,37	--	--	--	--	--	--
Beta-ciclodextrina	5,2	--	--	--	--	--	--
Goma de xantano	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Carbomero 934P	--	--	--	--	--	--	--
Metilcelulose	--	--	--	--	--	--	--
Hidroxi-propil-metil- celulose	--	--	--	--	--	--	--

.....

QUADRO V(continuação)

Exemplo	35	36	37	38	39	40	41
%							
Glicerol	15	15	15	15	15	15	15
Propilenoglicol	--	--	--	--	--	--	--
Hidróxido de sódio	--	--	--	--	--	--	--
Benzoato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Sacarinato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Glicirrizinato de mono- amônio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Ciclamato de sódio ou de cálcio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Aroma de alperche	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Corante	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Água	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.



Legenda.

* o paracetamol (Exemplos 31, 32, 33, e 34) e o ibuprofeno (Exemplos 29, 38, 39 e 40) encontram-se sob a forma de pó envolvido por um invólucro protector em leite fluidificado, sendo a percentagem indicada relativa ao princípio activo.

Os geles xaroposos anteriores possuem um aspecto, uma estabilidade e um sabor bastante aceitáveis. Podem ser doseados exactamente e distribuídos sem derramamento.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -


Processo para a preparação de uma composição farmacêutica embalada caracterizado pelo facto de se dissolver ou se dispersar o ingrediente activo num meio aquoso, por se misturar a solução ou a dispersão com agentes edulcorantes, conservantes e aromatizantes e por depois se adicionar um agente gelificante à mistura obtida sob agitação, e por se condicionar o gel xaroposo assim formado numa embalagem distribuidora dotada de um compartimento de dosagem e de uma bomba doseadora.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de antes da dissolução ou da dispersão em meio aquoso se introduzir a composição farmacêutica num sistema capsular com o objectivo de modificar as características organolépticas da referida composição.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o gel conter entre 0,2 e 5% de um agente gelificante seleccio-



nado entre as gomas de xantano ou dextrano, celulosas e seus derivados, amidos e dextrinas, carbomeros, acrilamidas, acrilamidas, poliglicóis e ésteres de polióis e de ácidos gordos.

- 4ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o agente gelificante ser uma mistura constituída por um derivado de celulose e por um alumino-silicato de magnésio com funções de agente tixotrópico.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação anterior caracterizado pelo facto de o gel conter uma goma de xantano com a função de agente gelificante.

- 6ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o ingrediente activo ser incorporado num sistema capsular aberto ou fechado, matricial ou vesicular com o objectivo de modificar as características organolépticas da composição.

- 7ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de se dispersar o ingrediente activo no seio de uma emulsão líquido/líquido de tipo óleo-em-água ou numa suspensão sólido/líquido.

- 8ª -

Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o ingrediente activo ser um agente anti-ácido, anti-diarreico, anti-histamínico, anti-náuseas, anti-tússicos,

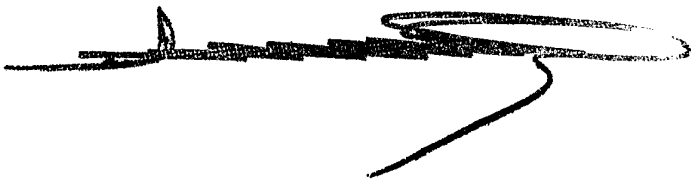
- 27 -

anti-inflamatório, antialgico/anti-pirético, mucomodificador brônquico, anti-espasmódico, analéptico,, respiratório/anti-astmático, alfa-simpatomimético sistémico, laxativo, um complexo vitaminado ou uma combinação desses princípios activos.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente europeia apresentado em 4 de Outubro de 1990, sob o Nº. 90118920.9.

Lisboa, 3 de Outubro de 1991

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long tail stroke extending downwards and to the right.



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA EMBALADA SOB A FORMA DE GEL NUMA EMBALAGEM DISTRIBUIDORA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica embalada que compreende dissolver-se ou dispersar-se o ingrediente activo num meio aquoso, misturar-se a solução ou a dispersão com agentes edulcorantes, conservantes e aromatizantes e depois adicionar-se um agente gelificante à mistura obtida sob agitação, e condicionar-se o gel xaroposo assim formado, numa embalagem distribuidora, dotada de um compartimento de dosagem e de uma bomba doseadora.